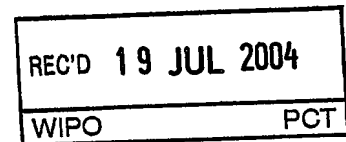




별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.



출원 번호 : 10-2003-0045523
Application Number

출원 년 월 일 : 2003년 07월 05일
Date of Application JUL 05, 2003

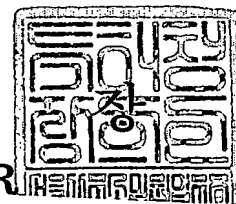
출원인 : 학교법인 포항공과대학교
Applicant(s) POSTECH FOUNDATION



2004 년 03 월 23 일

특 허 청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0006
【제출일자】	2003.07.05
【국제특허분류】	A23C
【발명의 명칭】	쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체 기판 및 이를 이용한 바이오칩
【발명의 영문명칭】	Solid substrate bonded with cucurbituril derivatives and bio chip using the same
【출원인】	
【명칭】	학교법인 포항공과대학교
【출원인코드】	2-1999-900096-8
【대리인】	
【성명】	이영필
【대리인코드】	9-1998-000334-6
【포괄위임등록번호】	1999-050323-2
【대리인】	
【성명】	이해영
【대리인코드】	9-1999-000227-4
【포괄위임등록번호】	2000-006267-7
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김기문
【성명의 영문표기】	KIM, Kimoon
【주민등록번호】	540629-1018714
【우편번호】	790-784
【주소】	경상북도 포항시 남구 효자동 포항공과대학교 화학과
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	강진구
【성명의 영문표기】	KANG, Jin-Koo
【주민등록번호】	750104-1046318

【우편번호】	790-784
【주소】	경상북도 포항시 남구 효자동 포항공과대학교 화학과
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	전우성
【성명의 영문표기】	JEON, Woo Sung
【주민등록번호】	690429-1690529
【우편번호】	790-784
【주소】	경상북도 포항시 남구 효자동 포항공과대학교 화학과
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	전상용
【성명의 영문표기】	JON, Sang Yong
【주민등록번호】	710330-1918614
【우편번호】	790-784
【주소】	경상북도 포항시 남구 효자동 포항공과대학교 화학과
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	나라야난 셀바팔람
【성명의 영문표기】	NARAYANAN, Selvapalam
【주소】	경상북도 포항시 남구 효자동 포항공과대학교 화학과
【국적】	IN
【발명자】	
【성명의 국문표기】	오동현
【성명의 영문표기】	OH, Dong Hyun
【주민등록번호】	740123-1400915
【우편번호】	790-784
【주소】	경상북도 포항시 남구 효자동 포항공과대학교 화학과
【국적】	KR
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 이영필 (인) 대리인 이해영 (인)

1020030045523

출력 일자: 2004/3/24

【수수료】

【기본출원료】 20 면 29,000 원

【가산출원료】 19 면 19,000 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 9 항 397,000 원

【합계】 445,000 원

【감면사유】 학교

【감면후 수수료】 222,500 원

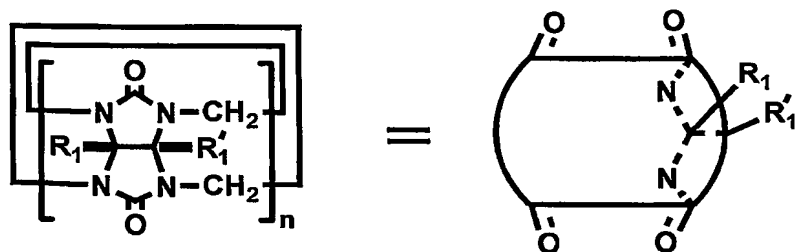
【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

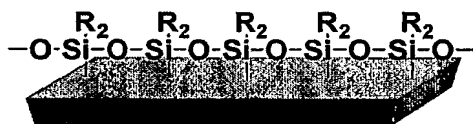
【요약】

본 발명은 하기 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체가 하기 화학식 2의 변형된 고체 기판에 공유결합된 것을 특징으로 하는 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체 기판, 이를 채택하여 제조되는 것을 특징으로 하는 단백질칩, 유전자칩, 및 생체분석용 센서를 제공한다.

[화학식 1]



[화학식 2]



상기 화학식에서, R_1 및 R_2 는 명세서에 기재된 바와 같다.

【대표도】

도 1

【명세서】

【발명의 명칭】

쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체 기판 및 이를 이용한 바이오칩{Solid substrate bonded with cucurbituril derivatives and bio chip using the same}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 쿠커비투릴 유도체가 공유결합으로 연결된 고체기판을 도식적으로 나타낸 것이다.

<도면의 부호 설명>

- 1: 쿠커비투릴 유도체
- 2: 접합층
- 3: 고체 기판

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

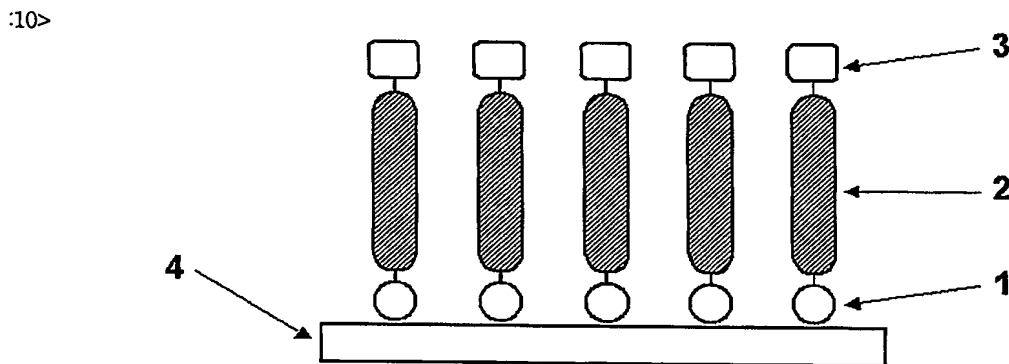
【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <6> 본 발명은 쿠커비투릴 유도체가 부착된 고체 기판에 관한 것으로, 보다 상세하게는 생체 물질과 비공유결합을 통해 강하게 결합하는 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체 기판 및 그 응용에 관한 것이다.
- <7> 2000년 인간 게놈 서열의 초안이 발표된 후 mRNA 수준에서의 유전자 발현에 대해 근본적으로 이해할 수 있게 되었다. 이후 개인의 게놈 정보를 이용하여 맞춤의약 혹은 진단시약을 제조할 수 있을 것이라는 전망이 제시되었고, 이를 실제로 적용하기 위해 많은 수의 유전자의 발

현을 빠르게 추적해야 할 필요성이 대두되었다. 이러한 목적에서 동시에 천 개 내지 만 개의 유전자를 동시에 분석할 수 있는 방법으로서 DNA 칩이 제안되었다. 하지만 유전자를 분석하는 것만으로는 유전자의 산물이면서 동시에 생체활동에 필수적인 역할을 하는 생체물질인 단백질에 관한 정보를 제공할 수 없었다. 이에 따라 DNA 칩의 대응 개념으로서 단백질을 동시에 분석할 수 있는 단백질칩이 제안되었다.

- <8> 단백질칩은 단백질이 고체 기판에 고밀도로 집적된 것으로서, 하기 참고도 1에 나타낸 바와 같이 우선 고체 기판과의 결합을 위한 관능기(1)과 단백질과 같은 생체물질과의 결합을 위한 관능기(3)를 갖는 화합물로 고체 기판에 박막을 형성시킨 다음 단백질과 같은 생체 물질을 고체 기판(4)에 도입함으로써 제조할 수 있다. 하기 참고도 1은 고체 기판과의 결합을 위한 관능기(1)과 단백질과 같은 생체물질과의 결합을 위한 관능기(3)를 갖는 화합물로 박막이 형성된 고체 기판을 나타낸 것이다.

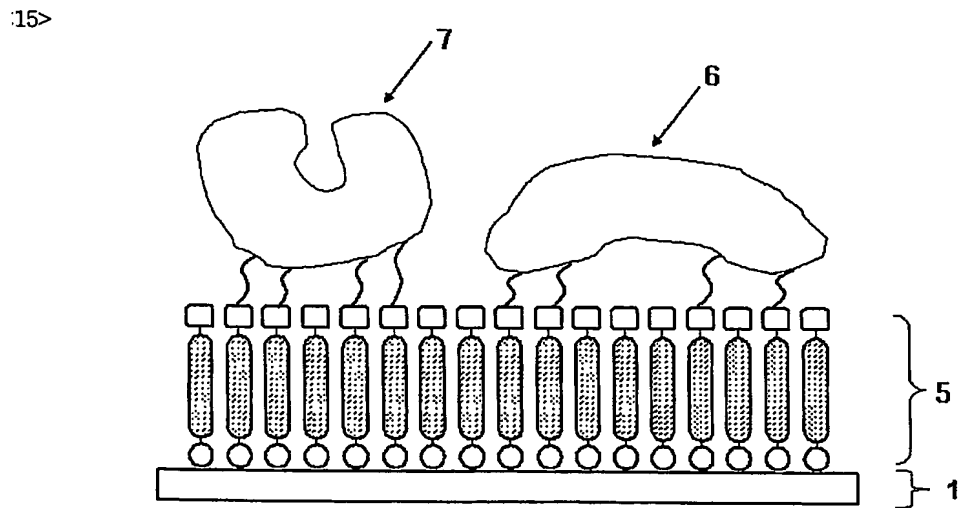
<9> [참고도 1]



- :11> (1: 고체 기판과의 결합을 위한 관능기, 2: 분자 몸통, 3: 생체물질과의 결합을 위한 관능기, 4: 고체기판)

- 12> 현재까지 많은 연구자들은 단백질을 고체 기판에 고정시키기 위하여 상기 참고도 1의 관능기(3)와 단백질과의 공유결합을 이용하였다. 참고도 1의 관능기(3)와 단백질이 공유결합을 형성하게 되면 단백질이 고체 기판의 표면에 고정된다.
- 13> 그러나, 단백질의 기능은 단백질을 구성하는 아미노산의 사슬이 형성하는 특정한 3차원 구조에 의해서 나타나기 때문에, 만약 단백질을 공유결합에 의해 표면에 고정시키는 과정에 의해 단백질의 고차원 구조가 훼손되어 단백질이 변성될 우려가 있다. 또한, 하기 참고도 2를 참조하면, 단백질(6)과 같이 단백질의 활성 부위가 접합체층(5)와 공유결합에 의해 고체 기판에 고정되면 그 단백질은 기질에 대한 특이성을 완전히 잃어버리게 되어 단백질 칩으로서의 기능을 수행할 수 없게 된다. 단백질 칩의 기능을 유지하기 위해서는 하기 참고도 2의 단백질(7)과 같이 활성 부위가 접합체층과 결합하지 않음으로써 단백질의 활성 부위가 손상되지 않아야 한다.

14> [참고도 2]



- 16> (1: 고체기판, 5: 접합층, 6: 활성부위가 손상된 단백질, 7: 활성부위가 보존된 단백질)

- <17> 이와 같은 문제를 해결하기 위하여 많은 연구자들은 비공유 결합을 이용하여 단백질을 고체 기판의 표면에 도입하는 방법을 고안하였다.
- <18> 이러한 방법의 일환으로, 배위결합을 이용하여 단백질을 고체 기판의 표면에 도입하려는 연구가 보고되었다. Paborsky 등은 Ni, Cu 등과 잘 결합하는 것으로 알려져 있는 아미노산인 히스티딘을 단백질에 융합시킨 후 니트릴로트리아세트산(NTA)을 통해 고체기판 표면에 도입된 니켈과의 배위결합으로 단백질을 고정하였다(Paborsky, L. R.; Dunn, K. E.; Gibbs, C. S.; 및 Dougherty, J. P., Anal. Biochem. 1996, 234, 60-65쪽).
- <19> Frey 등은 폴리라이신과 같이 단백질과 이온결합을 할 수 있는 중간체를 고체 기판 표면에 도입하여 단백질을 고정시키는 방법을 보고하였다(Frey, Brian L.; Jordan, Claire E.; Kornguth, Steven; 및 Corn, Robert M., Anal. Chem. 1995, 67, 4452-4457).
- <20> 최근에 김태선 등은 단백질의 비활성 부위에 많이 존재하는 암모늄 관능기와 크라운 에테르의 수소결합에 착안하여 고체 기판 표면에 크라운에테르 유도체를 고정시키고 단백질을 수소결합에 의해 표면에 고정하였다 (한국 특허 출원번호 10-1999-0061074, 10-2000-0038491).
- <21> 그러나, 대부분의 비공유 결합은 공유결합에 비하여 그 결합강도가 작기 때문에, 면역측정(immunoassay) 시 적용되는 화학물질에 접촉할 경우 단백질이 고체 기판의 표면에서 이탈할 가능성을 배제할 수 없어 문제가 된다. 이러한 문제 때문에 보다 강한 비공유결합을 통하여 단백질을 고체 기판의 표면에 고정시키려는 시도가 많은 연구자들에 의해 이루어 졌다.
- <22> 최근 Yao와 공동 연구자들은 고체 기판의 표면에 단백질의 일종인 아비딘을 공유결합을 통해 고정한 단백질침용 기판을 보고하였다(Lesaicherre, M.-L.; Lue, R. Y. P.; Chen, G. Y. J.; Zhu, Q.; 및 Yao, S. Q. J., Am. Chem. Soc. 2002, 124, 8768). 아비딘은 소분자인 비오

틴 네 분자와 약 10^{15} M^{-1} 에 해당하는 결합상수로 결합하는 것으로 알려져 있으며 이는 현존하는 비공유결합 중에서 가장 강한 것이다(Wilchek, M.; Bayer, E. A. Avidin-Biotin Technology. In Methods in Enzymology 1990, 184). Yao 등은 표면에 고정하고자 하는 단백질에 비오틴을 융합시켜 아비딘으로 처리된 고체 기판의 표면에 해당 단백질을 고정하였으며 매우 가혹한 환경 하에서도 고체표면에서 탈착되지 않는다고 보고하였다. 그러나, 아비딘-비오틴 상호작용의 경우 결합상수가 매우 크다는 장점은 있지만 아비딘이라는 고가의 단백질을 사용하기 때문에 경제적인 한계가 있다는 문제점이 있다.

- 23> 따라서, 비용이 적게 들면서도 매우 강한 결합상수를 갖는 비공유결합을 이용하여 단백질을 고체표면에 고정시킬 수 있는 방법이 요구된다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

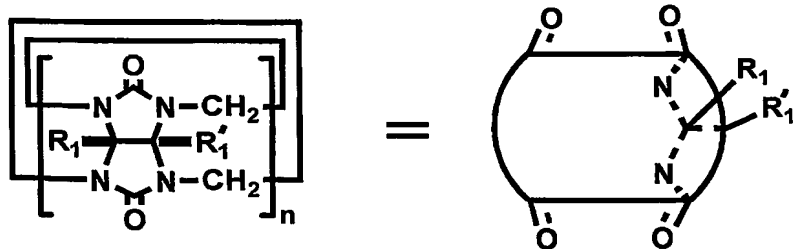
- 24> 본 발명의 목적은 쿠키비투릴 유도체가 변형된 고체 기판에 공유결합된 것을 특징으로 하는 쿠키비투릴 유도체가 공유결합된 고체 기판을 제공하는 것이다.
- 25> 본 발명의 또 다른 목적은 쿠키비투릴이 공유결합된 고체 기판을 채택하여 제조되는 것을 특징으로 하는 유전자칩을 제공하는 것이다.
- 26> 본 발명의 또 다른 목적은 쿠키비투릴이 공유결합된 고체 기판을 채택하여 제조되는 것을 특징으로 하는 생체물질 분석용 센서를 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

- 27> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1의 쿠키비투릴 유도체가 하기 화학식 2의 변형된 고체 기판에 공유결합된 것을 특징으로 하는 쿠키비투릴 유도체가 공유결합된 고체 기판을 제공한다.

28> [화학식 1]

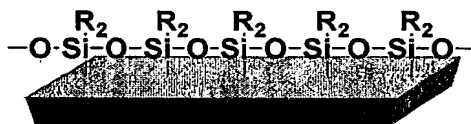
29>



30> (상기 화학식 1에서, n은 4 내지 20의 정수이고, R₁ 및 R₁'은 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬기를 가지며 말단에 불포화 결합을 갖는 알케닐옥시기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬기를 갖는 카르복시알킬설피닐옥시기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알킬기를 갖는 카르복시알킬옥시기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알킬기를 갖는 아미노알킬옥시기, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알킬기를 갖는 히드록시알킬옥시기이다)

31> [화학식 2]

32>



33> (상기 화학식 2에서, R₂는 말단에 티올, 아민, 에폭시, 이소시아, 또는 이소티오시아 작용기를 갖는 C₁-C₁₀ 알킬기이다)

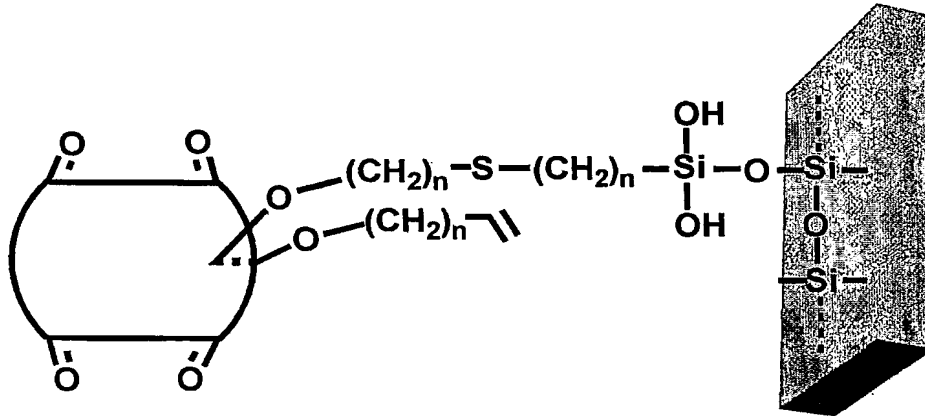
34> 쿠커비투릴 유도체가 공유결합으로 연결된 고체 기판을 도식적으로 나타내면 도 1과 같다.

35> 상기 화학식 2에서 고체 기판은 유리, 실리콘 웨이퍼, ITO 유리, 산화알루미늄, 또는 이산화탄 기판일 수 있다.

36> 상기 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체 기판은 하기 화학식 3 내지 6의 고체 기판 중 어느 하나인 것이 바람직하다.

37> [화학식 3]

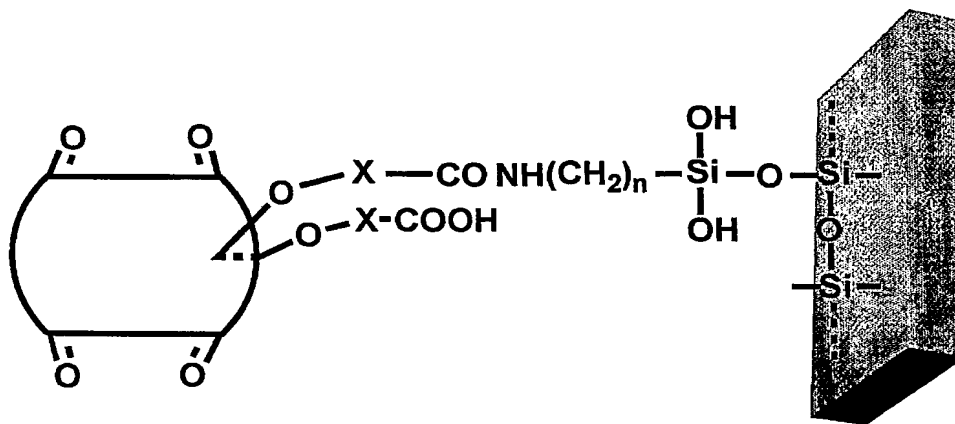
38>



39> (상기 화학식 3에서, n은 각각 독립적으로 1 내지 20의 정수이다)

40> [화학식 4]

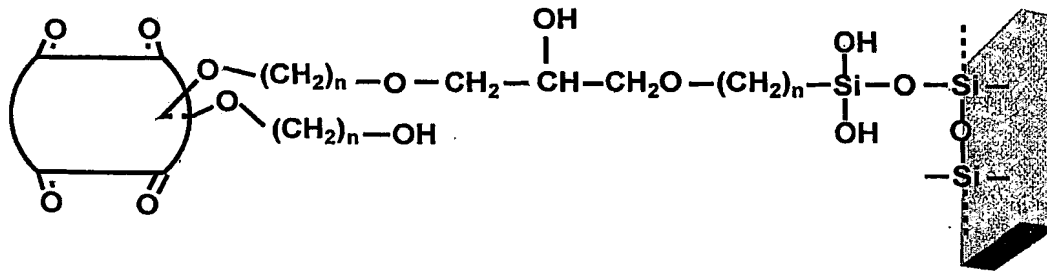
41>



42> (상기 화학식 4에서, n은 1 내지 20의 정수이고, X는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_{20} 알킬기를 갖는 디알킬설퍼드 또는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_{20} 알킬기이다)

43> [화학식 5]

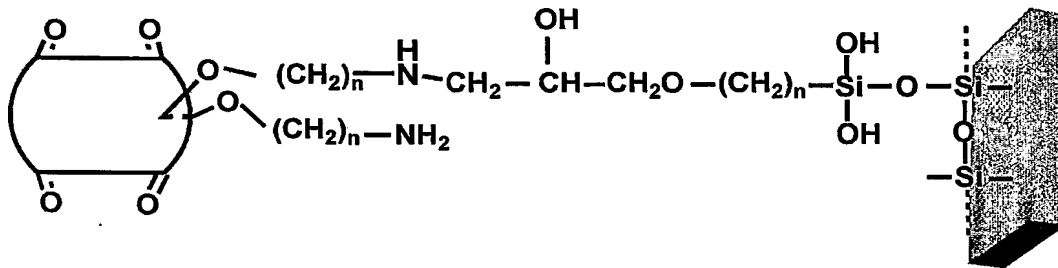
<44>



<45> (상기 화학식 5에서, n 은 1 내지 20의 정수이다)

<46> [화학식 6]

<47>

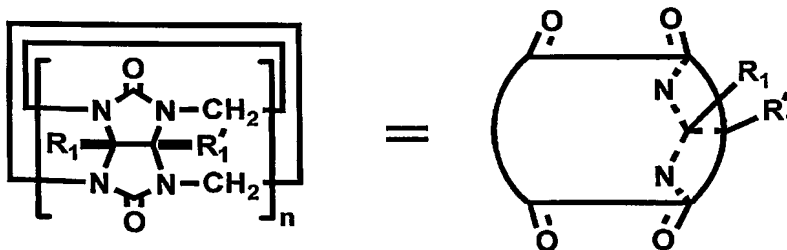


<48> (상기 화학식 6에서, n 은 1 내지 20의 정수이다)

<49> 본 발명은 또한, 하기 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체가 하기 화학식 7의 변형된 고체 기판에 공유결합된 것을 특징으로 하는 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체 기판을 제공한다.

<50> [화학식 1]

<51>



<52> (상기 화학식 1에서, n 및 R_1 은 상기 정의된 바와 같다)

<53> [화학식 7]

<54>



<55>

(상기 화학식 7에서, R_3 는 말단에 티올, 아민, 에폭시, 이소시아나, 또는 이소티오시아나 작용기를 갖는 C_1 - C_{10} 알킬기이다)

<56>

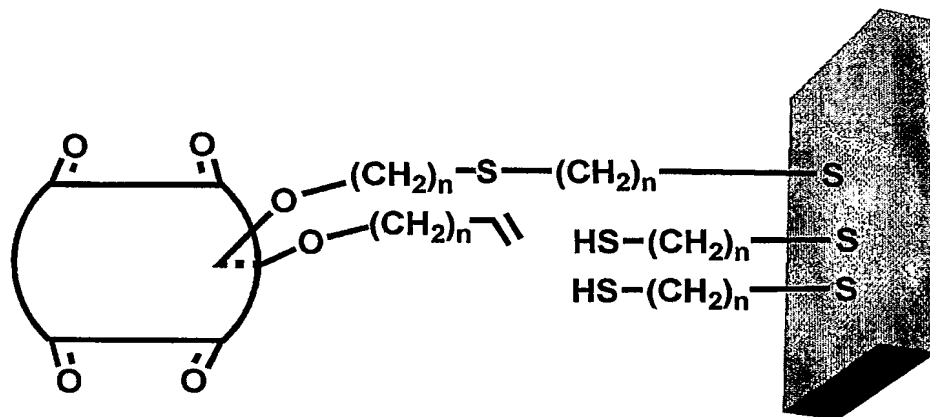
상기 화학식 7에서 고체 기판은 금, 은, 백금, 또는 구리 기판일 수 있다.

<57>

상기 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체 기판은 하기 화학식 8 내지 11의 고체 기판 중 어느 하나인 것이 바람직하다.

<58> [화학식 8]

<59>

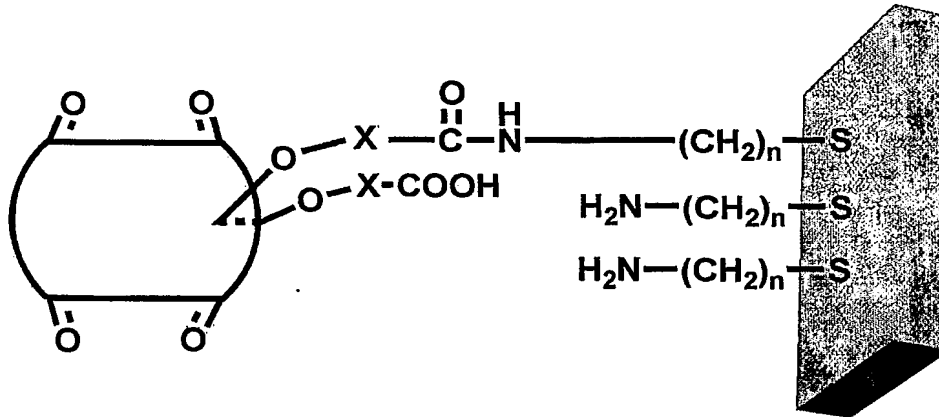


<60>

(상기 화학식 8에서, n 은 각각 독립적으로 1 내지 20의 정수이다)

<61> [화학식 9]

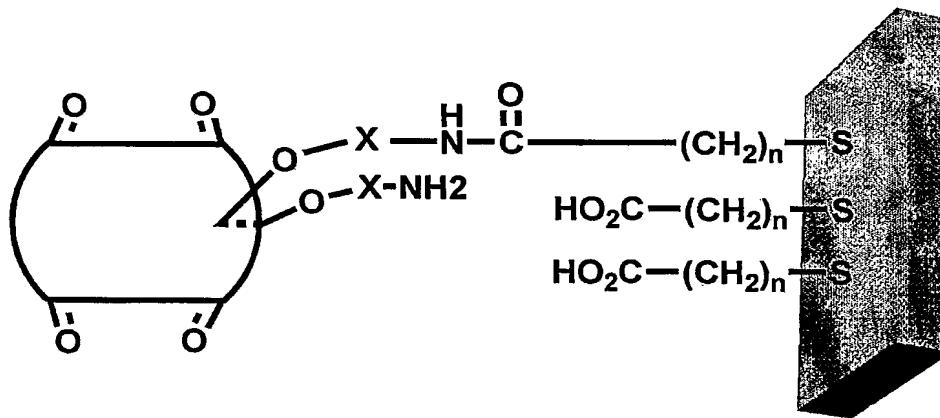
<62>



<63> (상기 화학식 9에서, n 은 각각 독립적으로 1 내지 20의 정수이고, X 는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_{20} 알킬기를 갖는 디알킬설퍼드, 또는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_{20} 알킬기이다)

<64> [화학식 10]

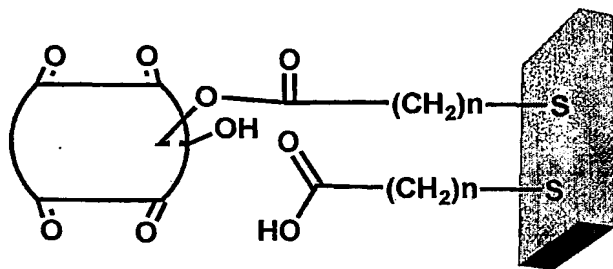
<65>



<66> (상기 화학식 10에서, n 은 각각 독립적으로 1 내지 20의 정수이고, X 는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_{20} 알킬기를 갖는 디알킬설퍼드, 또는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_{20} 알킬기이다)

<67> [화학식 11]

68>



69>

(상기 화학식 11에서, n 은 각각 독립적으로 1 내지 20의 정수이다)

70>

본 발명의 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 상기 쿠커비투릴이 공유결합된 고체 기판을 채택하여 제조되는 것을 특징으로 하는 단백질칩을 제공한다.

71>

본 발명은 또한, 상기 쿠커비투릴이 공유결합된 고체 기판을 채택하여 제조되는 것을 특징으로 하는 유전자칩을 제공한다.

72>

이외에도 본 발명은 쿠커비투릴이 공유결합된 고체 기판을 채택하여 제조되는 것을 특징으로 하는 생체물질 분석용 센서를 제공한다.

73>

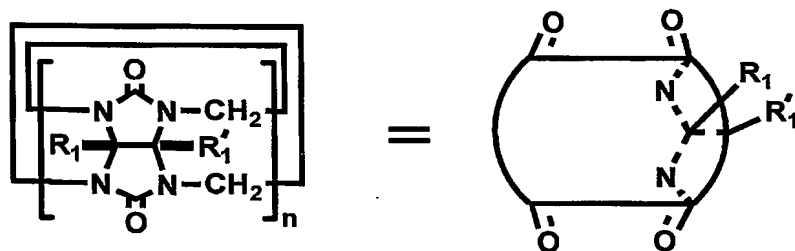
이하, 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

74>

본 발명은 쿠커비투릴이 고체 기판에 공유결합될 수 있도록 적절한 작용기를 도입한 하기 화학식 1로 표시되는 쿠커비투릴 유도체를 사용하였다.

75> [화학식 1]

76>



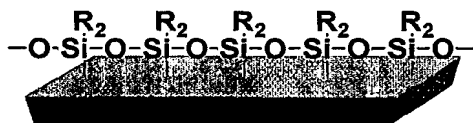
77> (상기 화학식 1에서, n은 4 내지 20의 정수이고, R_1 및 R_1' 은 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기를 가지며 말단에 불포화 결합을 갖는 알케닐옥시기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기를 갖는 카르복시알킬설피닐옥시기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알킬기를 갖는 카르복시알킬옥시기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알킬기를 갖는 아미노알킬옥시기, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알킬기를 갖는 히드록시알킬옥시기이다)

78> 상기 고체 기판은 유리, 실리콘 웨이퍼, ITO 유리, 산화알루미늄, 또는 이산화티탄 기판일 수 있고, 상기 화학식 1의 화합물을 합성하기 위한 원료인 히드록시쿠커비투릴과 그 모체인 쿠커비투릴은 본 출원인들에 의해 출원된 한국특허출원 02-68362호, 02-318호, 01-57573호, 01-39756호, 및 00-33026호에 그 구체적인 화합물의 구조 및 합성방법이 개시되어 있으며, 본 명세서에 그 전체적인 내용이 통합되어 있다.

79> 상기 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체는 다양한 말단기를 갖는 변형된 고체 기판에 공유결합 되어 목적하는 고체기판을 형성하게 되며, 이를 위해 하기 화학식 2의 변형된 고체 기판을 사용할 수 있다.

80> [화학식 2]

81>

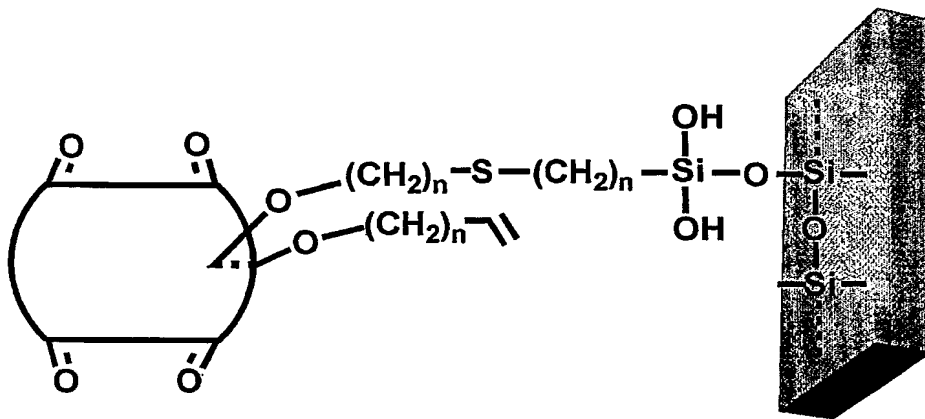


82> (상기 화학식 2에서, R_2 는 말단에 티올, 아민, 에폭시, 이소시아, 또는 이소티오시아 작용기를 갖는 C_1-C_{10} 알킬기이다)

- 83> 상기 화학식 2의 변형된 금속 산화물 기판의 합성은 예를 들어 각각 말단에 티올기, 아미노기, 에폭시기 등의 작용기를 갖는 실란과 표면이 -OH기가 되도록 세척된 금속 산화물 기판과 함께 반응시켜 합성할 수 있다.
- 84> 상기와 같은 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체와 화학식 2의 변형된 고체 기판을 공유결합시켜 본 발명의 화합물인 쿠커비투릴이 공유결합된 고체 기판을 합성할 수 있게 된다. 즉 말단 작용기에 카르복실산, 아민, 히드록시 또는 알릴 기가 치환된 화학식 1의 쿠커비투릴과 말단에 아민, 에폭시, 또는 티올기가 치환된 변형 고체기판을 반응시켜 결합을 형성하게 된다.
- 85> 이와 같은 방법에 따라 얻어진 고체 기판의 예를 하기 화학식 3 내지 6에 각각 나타내었으며, 그 제조방법을 함께 설명하면 다음과 같다.

86> [화학식 3]

87>



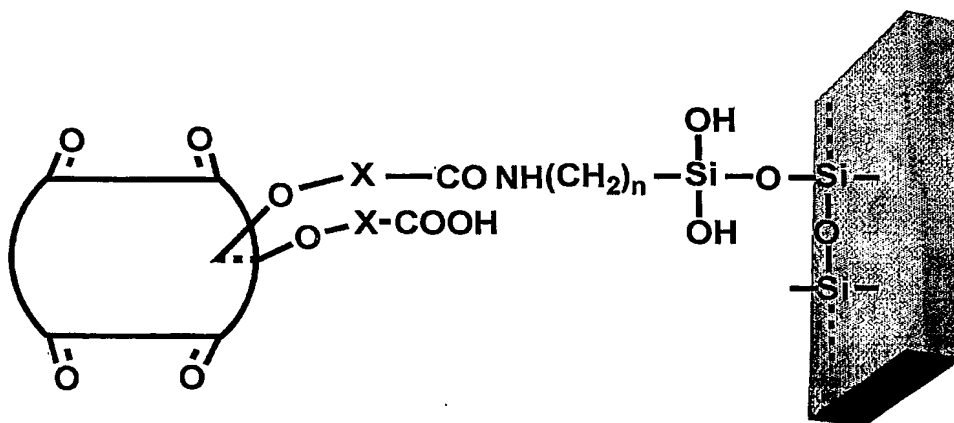
88> (상기 화학식 3에서, n은 각각 독립적으로 1 내지 20의 정수이다)

89> 상기 화학식 3의 화합물은 설피드 결합에 의해 쿠커비투릴 유도체와 고체 기판을 공유결합시켜 얻어진 것으로서, 티올이 치환된 금속 산화물 기판과 알케닐옥시쿠커비투릴과의 라디칼 반응을 통해 얻을 수 있다.

- 90> 상기 라디칼 반응을 보다 구체적으로 설명하면 다음과 같지만, 상기 화합물의 제조방법이 이것만으로 한정되는 것은 아니다.
- 91> 1) 알케닐옥시쿠커비투릴을 유기용매, 예를 들어 클로로포름과 메탄올 용매에 녹이는 단계;
- 92> 2) 촉매량의 AIBN (2,2-아조비스이소부티로나이트릴)을 넣고 수정관을 반응용기로 사용하는 단계;
- 93> 3) 티올이 치환된 금속 산화물 기판을 반응용액에 가하는 단계;
- 94> 4) 질소나 아르곤을 반응용액에 흘려주어 잔존하는 산소를 제거하는 단계;
- 95> 5) 자외선 조사기에 반응용기를 수일간, 예를 들어 3일간 방치하는 단계; 및
- 96> 6) 과량의 유기용매를 사용하여 반응용액을 세척한 후, 여과하여 쿠커비투릴이 설피드기로 연결된 금속 산화물 기판을 얻는 단계.
- 97> 상기 방법 중 자외선 조사기를 사용하는 대신 80 내지 120?? 사이의 열을 가하여 쿠커비투릴 유도체가 설피드 결합으로 연결된 금속 산화물 기판을 얻는 것도 가능하다.

98> [화학식 4]

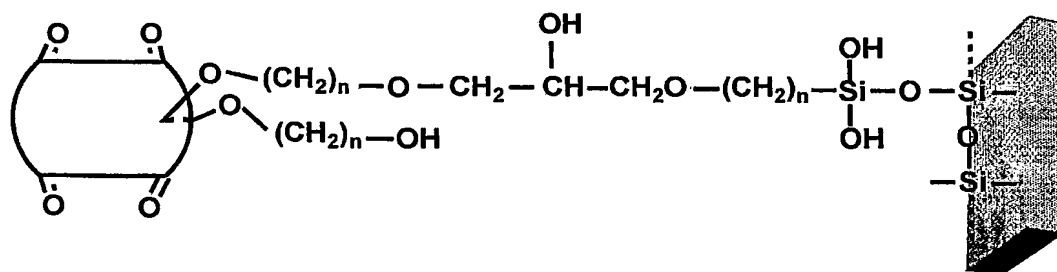
99>



- 100> (상기 화학식 4에서, n 은 1 내지 20의 정수이고, X 는 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기를 갖는 디알킬설퍼드 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기이다)
- 101> 상기 화학식 4의 화합물은 아미드 결합에 의해 쿠커비투릴 유도체와 고체 기판을 공유결합시켜 얻어진 것으로서, 카르복실산이 치환된 쿠커비투릴 유도체와 아미노기가 치환된 금속 산화물 기판과의 아미드 결합이 형성되면서 얻어질 수 있다.
- 102> 보다 구체적으로, 상기 화학식 4의 화합물은 다음과 같은 방법에 의해 얻어질 수 있지만, 이것은 예시적인 것에 불과하며 이와 같은 방법만으로 한정되는 것은 아니다.
- 103> 1) 카르복실산이 치환된 쿠커비투릴 유도체를 증류한 디메틸포름아미드에 녹인 후 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보이미드하이드로클로라이드와 N -하이드록시석신이미드 또는 N,N -디메틸아세트아미드를 가하는 단계;
- 104> 2) 아미노기가 치환된 금속 산화물 기판을 위 용액에 넣고 상온에서 12시간 이상 교반하는 단계; 및
- 105> 3) 물과 유기용매를 사용하여 금속 산화물 기판을 세척 후 건조하여 쿠커비투릴이 아미드결합에 의해 연결된 금속 산화물 기판을 얻는 단계.

106> [화학식 5]

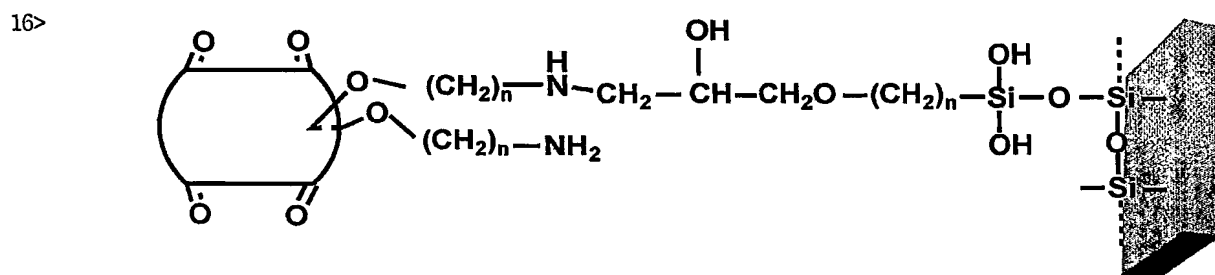
107>




108> (상기 화학식 5에서, n 은 1 내지 20의 정수이다)

- 09> 상기 화학식 5의 화합물은 에테르 결합에 의해 쿠커비투릴 유도체와 고체 기판을 공유결합시켜 얻어진 것으로서, 히드록시기가 치환된 쿠커비투릴 유도체와 에폭시기가 치환된 금속 산화물 기판의 친핵성 치환반응을 통해 얻어질 수 있다.
- 10> 상기 친핵성 치환반응은 다음과 같다.
- 11> 1) 말단에 히드록시기를 갖는 히드록시알킬옥시쿠커비투릴을 디메틸포름아미드 용매에 가하는 단계;
- 12> 2) 에폭시기가 치환된 금속 산화물 기판과 촉매량의 삼염화붕소를 서서히 가하는 단계;
- 13> 3) 상온에서 1 내지 24시간 정도 교반한 후 85??에서 추가적으로 1 내지 24시간 동안 교반하는 단계; 및
- 14> 4) 물과 유기용매로 금속 산화물 기판을 세척한 후, 건조하여 목적물인 쿠커비투릴이 에테르기로 연결된 금속 산화물 기판을 합성하는 단계.

15> [화학식 6]



- 17> (상기 화학식 6에서, n은 1 내지 20의 정수이다)
- 18> 상기 화학식 6의 화합물은 아미노 결합을 통해 쿠커비투릴 유도체와 고체 기판을 공유결합시켜 얻어진 것으로서, 아미노기가 치환된 쿠커비투릴 유도체와 에폭시기가 치환된 금속 산화물 기판의 친핵성 치환 반응을 통하여 얻어질 수 있다.

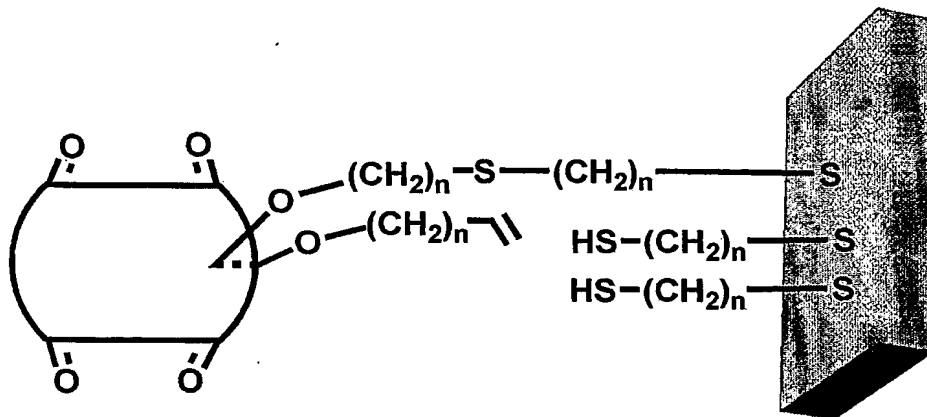
- 19> 상기 말단에 에폭시기가 치환된 금속 산화물 기판과 말단에 아미노기를 갖는 아미노알킬 옥시쿠커비투릴이 친핵성 치환반응을 통해 연결된 금속 산화물 기판의 제조방법은 다음과 같다.
- 20> 1) 말단에 아미노기를 갖는 아미노알킬옥시쿠커비투릴을 포스페이트 버퍼용액(pH 7 내지 10)에 가하는 단계;
- 21> 2) 에폭시기가 치환된 금속 산화물 기판을 상기 반응 용액에 가하는 단계;
- 22> 3) 상온에서 1시간 내지 24시간 동안 교반하는 단계; 및
- 23> 4) 물과 유기용매로 금속 산화물 기판을 세척한 후 건조하여 목적물인 쿠커비투릴이 아미노기로 연결된 금속 산화물 기판을 합성하는 단계.
- 24> 본 발명에서 제공하는 또 하나의, 쿠커비투릴 유도체가 결합된 고체 기판은 상기 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체를 하기 화학식 7의 고체 기판에 공유결합시킴으로써 형성될 수 있다.
- 25> [화학식 7]
- 26> 
- 27> (상기 화학식 7에서, R₃는 말단에 티올, 아민, 에폭시, 이소시아, 또는 이소티오시아 작용기를 갖는 C₁-C₁₀ 알킬기이다)
- 28> 상기 화학식 7의 변형된 금속 산화물 기판의 합성은 예를 들어 각각 말단에 티올기, 아미노기, 카르복시기 등의 작용기를 갖는 티올 화합물과 표면이 -OH기가 되도록 세척된 금속 산화물 기판과 함께 반응시켜 합성할 수 있다.

129> 상기와 같은 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체와 화학식 7의 변형된 고체 기판을 공유결합 시킴으로써, 본 발명이 제공하는 또 하나의, 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체 기판을 합성할 수 있게 된다. 즉 말단 작용기에 카르복실기, 아미노기, 또는 티올기가 치환된 화학식 1의 쿠커비투릴과 말단에 아미노기, 카르복실기, 또는 티올기가 치환된 변형 고체기판을 반응시켜 결합을 형성하게 된다.

130> 이와 같은 방법에 따라 얻어진 고체 기판의 예를 하기 화학식 8 내지 11에 각각 나타내었으며, 그 제조방법을 함께 설명하면 다음과 같다.

131> [화학식 8]

132>



33> (상기 화학식 8에서, n은 각각 독립적으로 1 내지 20의 정수이다)

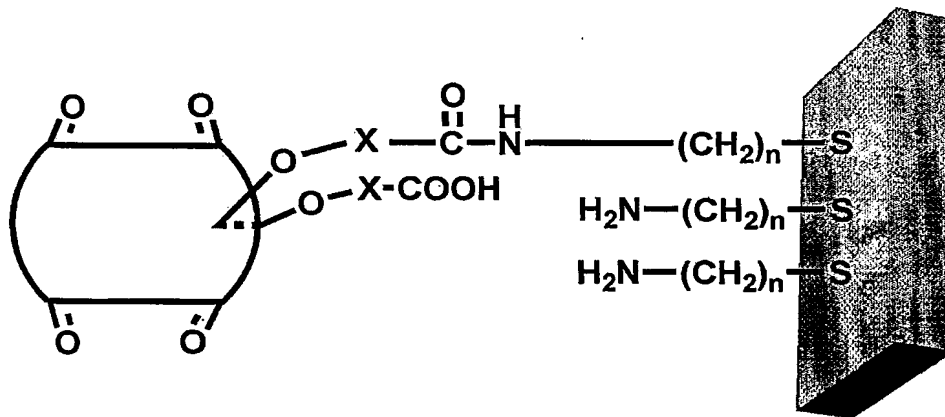
34> 상기 화학식 8의 기판은 설피드 결합에 의해 쿠커비투릴과 금속 기판을 공유결합시켜 얻어진 것으로서, 티올이 치환된 금속 기판과 알케닐옥시쿠커비투릴과의 라디칼 반응을 통해 얻을 수 있다.

35> 상기 라디칼 반응을 보다 구체적으로 설명하면 다음과 같지만, 상기 화합물의 제조방법이 이것만으로 한정되는 것은 아니다.

- 136> 1) 알케닐옥시쿠커비투릴을 유기용매, 예를 들어 클로로포름과 메탄올 용매에 녹이는 단계;
- 137> 2) 촉매량의 AIBN(2,2-아조비스이소부티로나이트릴)을 넣고 수정관을 반응용기로 사용하는 단계;
- 138> 3) 티올이 치환된 금속 기판을 반응용액에 가하는 단계;
- 139> 4) 질소나 아르곤을 반응용액에 흘려주어 잔존하는 산소를 제거하는 단계;
- 140> 5) 자외선 조사기에 반응용기를 수일간, 예를 들어 3일간 방치하는 단계; 및
- 141> 6) 과량의 유기용매를 사용하여 반응용액을 세척한 후, 여과하여 쿠커비투릴이 설피드기로 연결된 금속 산화물 기판을 얻는 단계.

42> [화학식 9]

43>

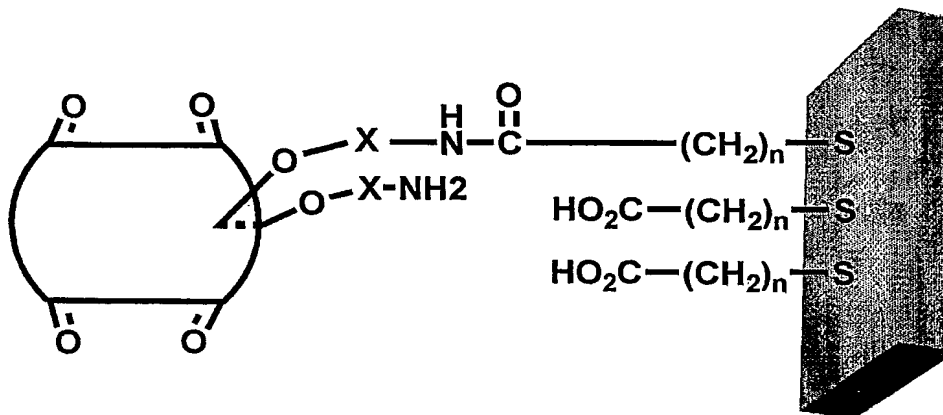


- 44> (상기 화학식 9에서, n은 각각 독립적으로 1 내지 20의 정수이고, X는 치환 또는 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬기를 갖는 디알킬설피드, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬기이다)

- .45> 상기 화학식 9의 기판은 아미드 결합에 의해 쿠커비투릴과 금속 기판을 공유결합시켜 얻어진 것으로서, 카르복실산이 치환된 쿠커비투릴과 아미노기가 치환된 금속 기판과의 아미드 결합이 형성되면서 얻어질 수 있다.
- .46> 보다 구체적으로, 상기 화학식 9의 화합물은 다음과 같은 방법에 의해 얻어질 수 있지만, 이것은 예시적인 것에 불과하며 이와 같은 방법만으로 한정되는 것은 아니다.
- .47> 1) 카르복실산이 치환된 쿠커비투릴을 중류한 디메틸포름아미드에 녹인 후 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보이미드하이드로클로라이드와 N-하이드록시석신이미드 또는 N,N-디메틸아세트아미드를 가하는 단계;
- .48> 2) 아미노기가 치환된 금속 기판을 상기 용액에 넣고 상온에서 12시간 이상 교반하는 단계; 및
- .49> 3) 물과 유기용매를 사용하여 금속 기판을 세척 후 건조하여 쿠커비투릴이 아미드 결합에 의해 연결된 금속 기판을 얻는 단계.

50> [화학식 10]

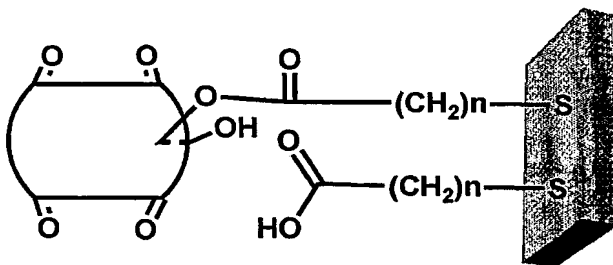
51>



- 52> (상기 화학식 10에서, n 은 각각 독립적으로 1 내지 20의 정수이고, X 는 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기를 갖는 알킬설퍼도알킬기, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기이다)
- 53> 상기 화학식 10의 화합물은 아마이드 결합에 의해 쿠커비투릴 유도체와 금속 산화물 기판을 공유결합시켜 얻어진 것으로서, 카르복실산이 치환된 쿠커비투릴과 아미노기가 치환된 금속 산화물 기판과의 아마이드 결합이 형성되면서 얻어질 수 있다.
- 54> 보다 구체적으로, 상기 화학식 10의 화합물은 다음과 같은 방법에 의해 얻어질 수 있지만, 이것은 예시적인 것에 불과하며 이와 같은 방법만으로 한정되는 것은 아니다.
- 55> 1) 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보이미드하이드로클로라이드와 N -하이드록시석신 이미드 또는 N,N -디메틸아세트아미드를 증류한 디메틸포름아미드에 녹인 후 카르복실산이 치환된 금속 기판을 상기 용액에 넣는 단계;
- 56> 2) 아미노기가 치환된 쿠커비투릴 유도체를 상기 용액에 가하고 상온에서 12시간 이상 교반하는 단계; 및
- 57> 3) 물과 유기용매를 사용하여 금속 기판을 세척 후 건조하여 쿠커비투릴 유도체가 아마이드 결합에 의해 연결된 금속 기판을 얻는 단계.

58> [화학식 11]

59>



- 60> (상기 화학식 11에서, n 은 각각 독립적으로 1 내지 20의 정수이다)

- 61> 1) 메틸모폴린과 에틸클로로포르메이트를 증류한 디메틸포름아미드에 녹인 후 카르복실산이 치환된 금속 기판을 상기 용액에 넣고 수분간 교반하는 단계;
- 62> 2) 유기용매를 사용하여 금속기판을 세척 후 건조하여 카르복실산 무수물이 형성된 금속 기판을 얻는 단계;
- 63> 3) 히드록실기가 치환된 쿠커비투릴 유도체와 메틸모폴린을 증류한 디메틸포름아미드에 녹이고 금속 기판을 상기 용액에 넣는 단계; 및
- 64> 4) 물과 유기용매로 세척 후 건조하여 쿠커비투릴 유도체가 에스테르 결합으로 연결된 금속 기판을 얻는 단계.
- 65> 본 발명에서 제공하는, 쿠커비투릴 유도체가 공유결합으로 연결된 고체 기판은 반응용매와 물과 다양한 유기용매로 충분히 세척하여 반응하지 않고 남아있는 불순물을 제거한 후 건조 및 정제 단계를 더 거치는 것이 보다 바람직하다.
- 66> 상기 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체 기판을 채택하여 단백질을 제조할 수 있다. 쿠커비투릴은 동공 입구에 카르보닐 관능기들이 있어 전하-극성 상호작용, 극성-극성 상호작용, 및 수소결합이 함께 작용하여 유기양이온과 같이 이온성 물질 혹은 극성이 큰 물질과 매우 강한 결합을 할 수 있다. 특히 디아미노알칸염과는 약 10^6 M^{-1} 에 해당하는 결합상수로 결합하며 이것은 아비딘-비오틴 상호작용보다는 작지만, 일반적인 배위결합이나 수소결합과 같은 비공유결합의 것보다 크다. 그리하여, 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체 기판을 채택하여 단백질을 제조하게 되면 제작비용이 적게 들면서도 강한 결합상수를 가지면서 단백질의 활성부위가 손상되지 않도록 단백질을 고체표면에 고정시킬 수 있는 이점이 있다.

- 67> 또한, 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 본 발명의 고체 기판은 유전자 또는 생체물질과 공유결합에 의해 결합됨으로써 유전자칩의 제조와 생체물질 분석용 센서의 제조에 사용될 수 있다.
- 68> 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.
- 69> 실시예 1 : 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체기판의 제조(1)
- 70> 파라나 용액(황산:과산화수소=3:1)으로 유리기판을 세척하여 표면에 히드록실기를 도입하였다. 감압 하에서 충분히 건조시킨 유리 기판을 질소 환경 하에서 20 ml 바이알에 넣고, (3-머캅토프로필)트리에톡시실란의 톨루엔 용액 (10mM)을 넣은 후 상온에서 보관하여 실란화 반응을 수행하였다. 실란화 반응이 완료된 후 유리 기판을 톨루엔으로 세척하고, 감압 하에서 1시간 동안 120℃로 가열하였다. 유리 기판을 수정관에 넣은 후 알릴옥시쿠커비투[6]릴(화학식 1에서 R1이 알릴옥시기인 화합물) 10mg을 클로로포름과 메탄올 1:1의 혼합용액에 녹인 용액을 가하였다. 수정관에 질소를 흘려주어 산소를 제거한 후, 300nm의 자외선을 36시간동안 조사하였다. 반응 종료 후 유리기판을 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아미드, 클로로포름, 메탄올, 아세톤 순서로 세척한 후 감압 하에서 건조하였다.
- 71> 실시예 2 : 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체기판의 제조(2)
- 72> 파라나 용액으로 유리기판을 세척하여 표면에 히드록실기를 도입하였다. 감압 하에서 충분히 건조시킨 유리 기판을 질소 환경 하에서 20ml 바이알에 넣고, (3-아미노프로필)트리에톡시실란의 톨루엔 용액(10mM)을 넣은 후 상온에서 보관하여 실란화 반응을 수행하였다. 실란

화 반응이 완료된 후 유리 기판을 톨루엔으로 세척하고, 감압 하에서 1 시간 동안 120℃로 가열하였다. 카르복실산이 치환된 쿠커비투[6]릴(화학식 1에서 R1이 카르복시메틸설퍼닐프로필옥시기인 쿠커비투릴) 10mg을 디메틸포름아미드 10mL에 녹인 후, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드(EDAC) 150mg과 N-하이드록시석신이미드 3mg을 넣었다. 상기 용액에 상기 아미노기로 치환된 유리 기판을 넣어준 후 12시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후 디메틸포름아미드, 메탄올, 물, 아세톤 순서로 세척한 후 세척한 후 감압 하에서 건조하였다.

73> 실시예 3 : 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체기판의 제조(3)

74> 파라나 용액으로 유리기판을 세척하여 표면에 히드록실기를 도입하였다. 감압 하에서 충분히 건조시킨 유리 기판을 질소 환경 하에서 20ml 바이알에 넣고, (3-아미노프로필)트리에톡시실란의 톨루엔 용액(10mM)을 넣은 후 상온에서 보관하여 실란화 반응을 수행하였다. 실란화 반응이 완료된 후 유리 기판을 톨루엔으로 세척하고, 감압 하에서 1시간 동안 120℃로 가열하였다. 석시닉 안하이드라이드(succinic anhydride) 100mg을 디메틸포름아미드에 녹인 후 상기 아미노기로 치환된 유리 기판을 담그고 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 디메틸포름아미드, 물, 메탄올, 아세톤으로 순차적으로 세척한 후 감압 하에서 건조하였다. 10 mg의 아미노 기가 치환된 쿠커비투[6]릴(화학식 1에서 R1이 아미노기인 쿠커비투릴)을 디메틸포름아미드 10mL에 녹인 후, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드(EDAC) 150mg과 N-하이드록시석신이미드 3mg을 넣어주었다. 이 용액에 상기 아미노기로 치환된 유리 기판을 넣어준 후 12시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응이 종결된 후 디메틸포름아미드, 메탄올, 물, 아세톤으로 순차적으로 세척한 후 감압 하에서 건조하였다.

75> 실시예 4 : 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체기판의 제조(4)

76> 파라나 용액으로 유리기판을 세척하여 표면에 히드록실기를 도입하였다. 감압 하에서 충분히 건조시킨 유리 기판을 질소 환경 하에서 20ml 바이알에 넣고, (3-글리시독시프로필)트리에톡시실란의 톨루엔 용액 (10mM)을 넣은 후 상온에서 보관하여 실란화 반응을 수행하였다. 실란화 반응이 완료된 후 유리 기판을 톨루엔으로 세척하고, 감압 하에서 1시간 동안 120℃로 가열하였다. 2-히드록시에틸옥시쿠커비투[6]릴(화학식 1에서 R1이 2-히드록시에틸옥시기인 쿠커비투릴) 10 mg과 상기 글리시독시기로 치환된 유리 기판을 DMF 10mL에 넣은 후 삼불화붕소와 디에틸에테르(BF₃, Et₂O)를 촉매량 가하였다. 상온에서 2시간 교반 후 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 종료된 후 디메틸포름아미드, 클로포름, 메탄올, 물, 아세톤 순서로 세척한 후 감압 하에서 건조하였다.

77> 실시예 5 : 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체기판의 제조(5)

78> 파라나 용액으로 유리기판을 세척하여 표면에 히드록실기를 도입하였다. 감압 하에서 충분히 건조시킨 유리 기판을 질소 환경 하에서 20ml 바이알에 넣고, (3-글리시독시프로필)트리에톡시실란의 톨루엔 용액(10mM)을 넣은 후 상온에서 보관하여 실란화 반응을 수행하였다. 실란화 반응이 완료된 후 유리 기판을 톨루엔으로 세척하고, 감압 하에서 1 시간 동안 120℃로 가열하였다. 2-아미노에틸옥시쿠커비투[6]릴(화학식 1에서 R1이 2-아미노에틸옥시기인 쿠커비투릴) 10mg과 상기 글리시독시기로 치환된 유리 기판을 인산완충용액(pH 8.8)에서 12시간 교반하였다. 반응이 완료된 후, 유리 기판을 0.2N HCl 용액 10mL에 담그고 30분간 교반하였다. 이후 유리 기판을 물과 아세톤, 메탄올 순서로 세척한 후 감압 하에서 건조하였다.

79> 실시예 6 : 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체기판의 제조(6)

80> 파라나 용액으로 금이 증착된 실리콘 웨이퍼를 세척하였다. 감압 하에서 충분히 건조시킨 금 기판을 질소 환경 하에서 20ml 바이알에 넣고, 1,8-옥탄디티올의 에탄올 용액(1mM)을 가한 후 상온에서 보관하여 티올로 치환된 금기판을 얻었다. 티올로 치환된 금기판(화학식 2에서 R2가 프로필티올기인 금 기판)을 시험관에 넣은 후 알릴옥시쿠커비투[6]릴(화학식 1에서 R1이 알릴옥시기인 쿠커비투릴)을 5mL의 클로로포름과 메탄올 1:1의 혼합용액에 녹인 용액을 가하였다. 시험관에 질소를 흘려주어 산소를 제거한 후, 300nm의 자외선을 36시간 조사하였다. 반응 종료 후 디메틸설폭시드, 디메틸포름아미드, 클로로포름, 메탄올, 아세톤 순서로 세척한 후 감압 하에서 건조하였다.

81> 실시예 7 : 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체기판의 제조(7)

82> 파라나 용액으로 금이 증착된 실리콘 웨이퍼를 세척하였다. 질소 환경 하에서 20ml 바이알에 감압 하에서 충분히 건조시킨 금 기판을 넣고, 2-아미노에탄티올의 에탄올 용액(1mM)을 가한 후 상온에서 보관하여 아미노기로 치환된 금 기판을 얻었다. 카르복실산이 치환된 쿠커비투[6]릴(화학식 1에서 R1이 카르복시메틸설폰닐프로필옥시기인 쿠커비투릴) 10mg을 디메틸포름아미드 10mL에 녹인 후, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDAC) 150mg과 N-하이드록시석신이미드 3mg을 넣었다. 상기 용액에 상기 아미노기로 치환된 금 기판을 넣어준 후 12시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후 디메틸포름아미드, 메탄올, 물, 아세톤 순서로 세척한 후 감압 하에서 건조하였다.

83> 실시예 8: 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체기판의 제조(8)

34> 파라나 용액으로 금이 증착된 실리콘 웨이퍼를 세척하였다. 질소 환경 하에서 20ml 바이알에 감압 하에서 충분히 건조시킨 금 기판을 넣고, 11-머캅토운데칸산의 에탄올 용액(1mM)

을 가한 후 상온에서 보관하여 카르복실기로 치환된 금기판을 얻었다. 석시닉 안하이드라이드 100mg을 디메틸포름아미드에 녹인 후 상기 카르복실기로 치환된 금 기판을 담그고 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 아미노기가 치환된 쿠커비투[6]틸(화학식 1에서 R1이 아미노기인 쿠커비투틸) 10mg을 디메틸포름아미드 10mL에 녹인 후, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드(EDAC) 150mg과 N-하이드록시석신이미드 3mg을 넣어주었다. 이 용액에 상기 카르복실기로 치환된 금 기판을 넣어준 후 12시간동안 상온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후 디메틸포름아미드, 메탄올, 물, 아세톤 순서로 세척한 후 감압 하에서 건조하였다.

85> 실시에 9: 쿠커비투틸 유도체가 공유결합된 고체기판의 제조(9)

86> 피라나 용액으로 금이 증착된 실리콘 웨이퍼를 세척하였다. 질소 환경 하에서 20ml 바알에 감압 하에서 충분히 건조시킨 금 기판을 넣고, 11-머캅토운데칸산의 에탄올 용액(1mM)을 가한 후 상온에서 보관하여 카르복실기로 치환된 금기판을 얻었다. 질소 환경 하에서 상기 금기판을 무수 디메틸포름아미드 10ml에 담근 후 메틸모폴린(N-methyl morpholine) 100 μ l와 에틸클로로포르메이트 100 μ l를 순차적으로 가하고 24시간 동안 교반하였다. 반응이 종료한 후 금기판을 디에틸에테르로 여러 번 세척한 후 감압 하에서 건조하였다. 질소 환경 하에서 상기 금기판과 10mg의 2-히드록시에틸옥시쿠커비투[6]틸(화학식 1에서 R1이 2-히드록시에틸옥시기인 쿠커비투틸)에 10ml의 무수 디메틸포름아미드를 가한 후 24시간 동안 교반하였다. 반응이 종료한 후, 금기판을 디메틸포름아미드, 물, 메탄올, 아세톤을 이용하여 순차적으로 세척한 후 감압 하에서 건조하였다.

87> 상기 실시예에서 몇 가지 특정 결합에 대한 예만을 보여주었으나, 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자들이라면 보다 다양한 종류의 결합을 통해 보다 다양한 쿠커비투틸이 고체

기관에 연결된 합성이 가능하다는 것을 본 발명에서 기술한 사례를 통해 이해할 수 있을 것이다.

【발명의 효과】

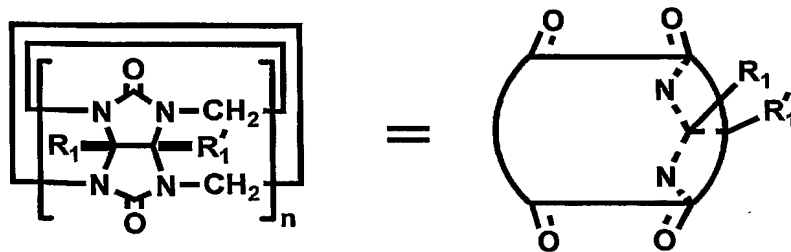
l88> 상기한 바와 같이 본 발명에서 제공하는 쿠키비투릴 유도체가 공유결합된 고체기관은 매우 강한 결합상수를 갖는 비공유결합으로 단백질을 고체 기관의 표면에 고정시킬 수 있으며, 이러한 고체 기관의 특성을 이용하여 단백질의 활성부위가 손상되지 않은 단백질칩 등을 경제적으로 제조할 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

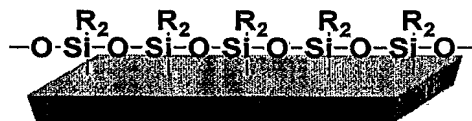
하기 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체가 하기 화학식 2의 변형된 고체 기판에 공유결합된 고체 기판.

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서, n 은 4 내지 20의 정수이고, R_1 및 R_1' 은 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_{20} 알킬기를 가지며 말단에 불포화 결합을 갖는 알케닐옥시기, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_{20} 알킬기를 갖는 카르복시알킬설피닐옥시기, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 알킬기를 갖는 카르복시알킬옥시기, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 알킬기를 갖는 아미노알킬옥시기, 또는 치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 알킬기를 갖는 히드록시알킬옥시기이다)

[화학식 2]



(상기 화학식 2에서, R_2 는 말단에 티올, 아민, 에폭시, 이소시아, 또는 이소티오시아 작용기를 갖는 C_1 - C_{10} 알킬기이다)

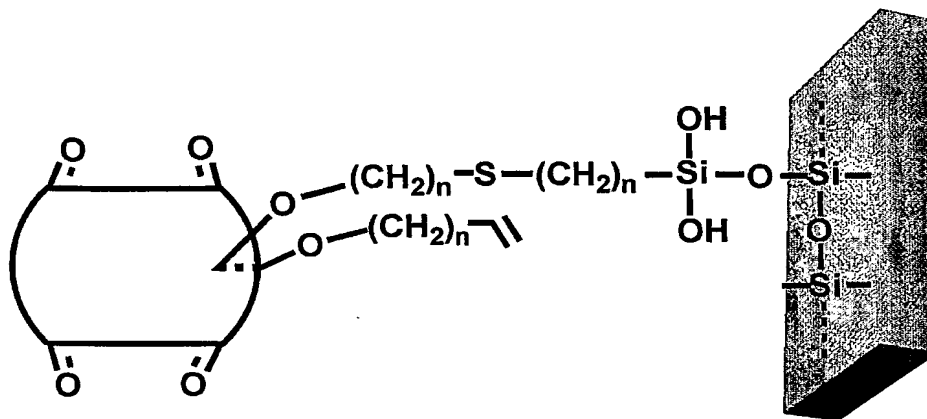
【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 고체 기판은 유리, 실리콘 웨이퍼, ITO 유리, 산화알루미늄, 또는 이산화티탄 기판인 것을 특징으로 하는 고체 기판.

【청구항 3】

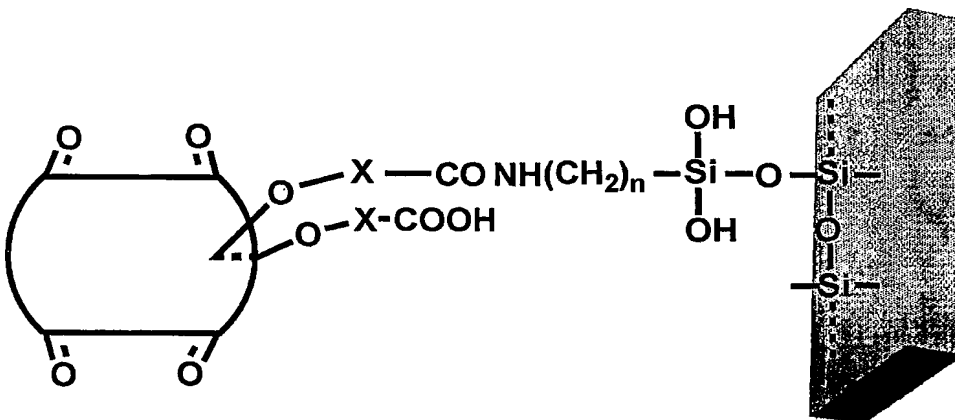
제1항에 있어서, 상기 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체 기판은 하기 화학식 3 내지 6의 화합물 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 고체 기판:

[화학식 3]



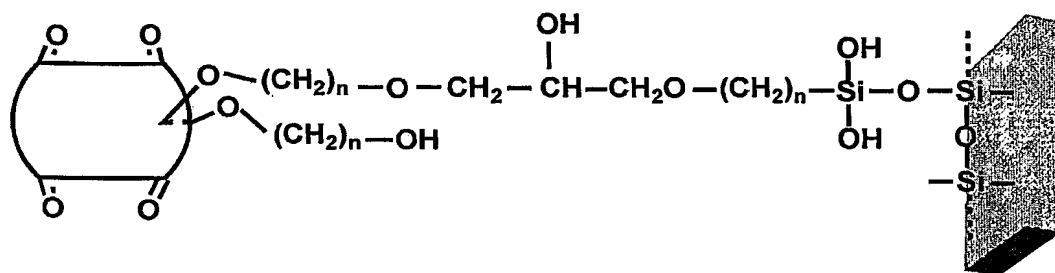
(상기 화학식 3에서, n은 각각 독립적으로 1 내지 20의 정수이다)

[화학식 4]



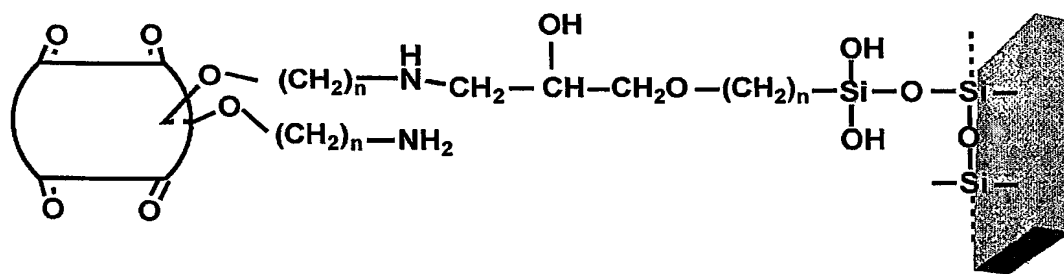
(상기 화학식 4에서, n 은 1 내지 20의 정수이고, X 는 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기를 갖는 디알킬설퍼드 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기이다)

[화학식 5]



(상기 화학식 5에서, n 은 1 내지 20의 정수이다)

[화학식 6]

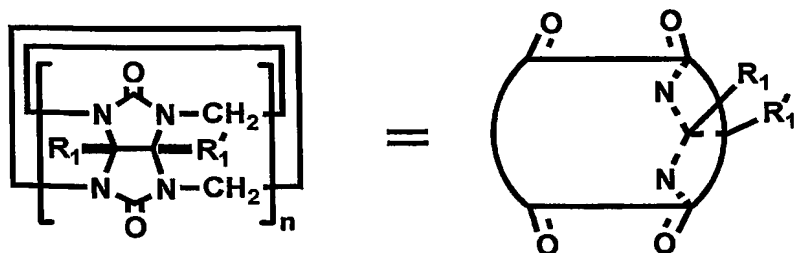


(상기 화학식 6에서, n 은 1 내지 20의 정수이다)

【청구항 4】

하기 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체가 하기 화학식 7의 변형된 고체 기판에 공유결합된 것을 특징으로 하는 고체 기판:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서, n 및 R_1 은 제1항에서 정의된 바와 같다)

[화학식 7]



(상기 화학식 7에서, R_3 는 말단에 티올, 아민, 에폭시, 이소시아나, 또는 이소티오시아나 작용기를 갖는 C_1 - C_{10} 알킬기이다)

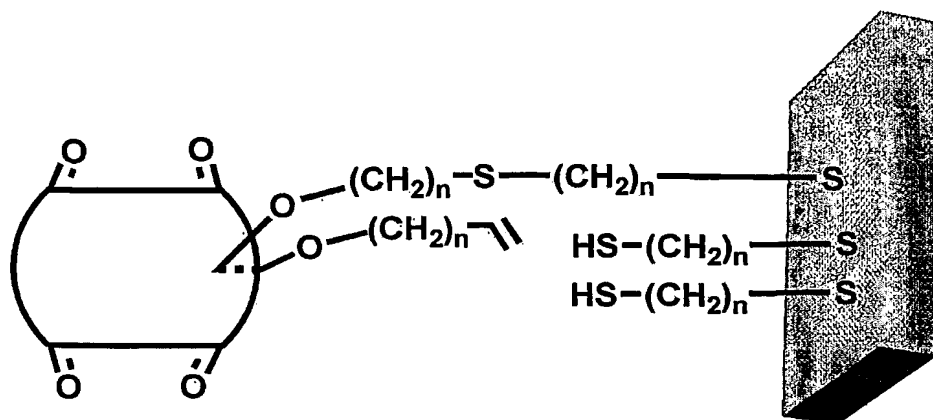
【청구항 5】

제4항에 있어서, 상기 고체 기판은 금, 은, 백금, 또는 구리 기판인 것을 특징으로 하는 고체 기판.

【청구항 6】

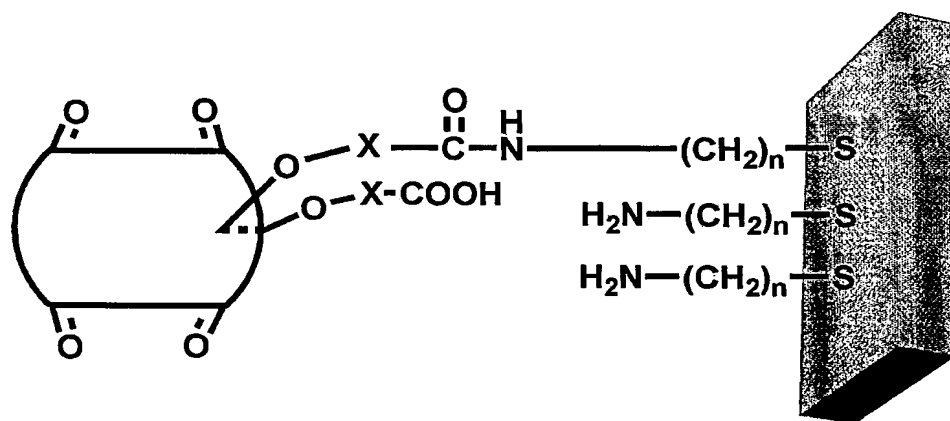
제4항에 있어서, 상기 쿠커비투릴 유도체가 공유결합된 고체 기판은 하기 화학식 8 내지 11의 고체 기판 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 고체 기판:

[화학식 8]



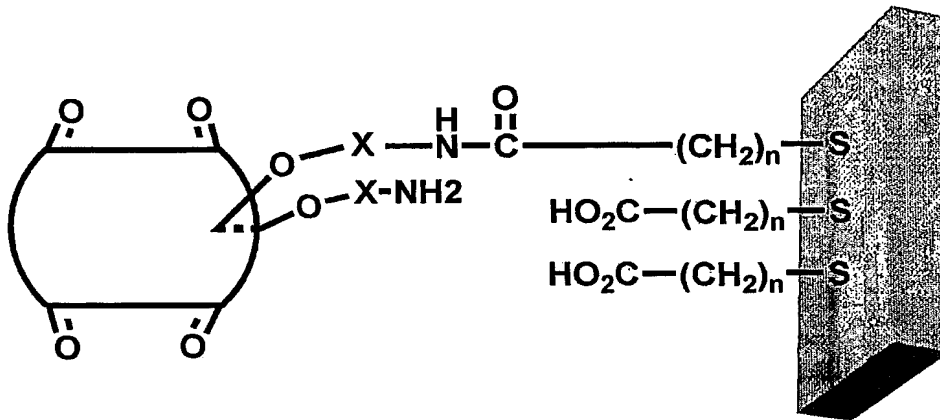
(상기 화학식 8에서, n 은 각각 독립적으로 1 내지 20의 정수이다)

[화학식 9]



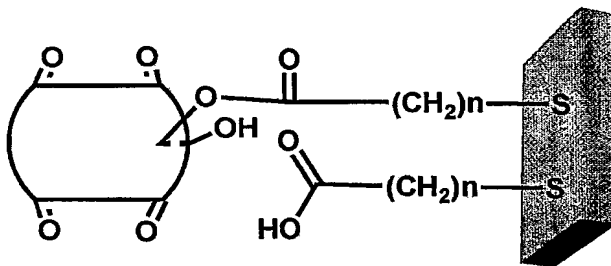
(상기 화학식 9에서, n 은 각각 독립적으로 1 내지 20의 정수이고, X 는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_{20} 알킬기를 갖는 디알킬설퍼드, 또는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_{20} 알킬기이다)

[화학식 10]



(상기 화학식 10에서, n은 각각 독립적으로 1 내지 20의 정수이고, X는 치환 또는 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬기를 갖는 디알킬설피드, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬기이다)

[화학식 11]



(상기 화학식 11에서, n은 각각 독립적으로 1 내지 20의 정수이다)

【청구항 7】

제1항 내지 제6항에 따른 고체 기판을 포함하는 단백질칩.

【청구항 8】

제1항 내지 제6항에 따른 고체 기판을 포함하는 유전자칩.



1020030045523

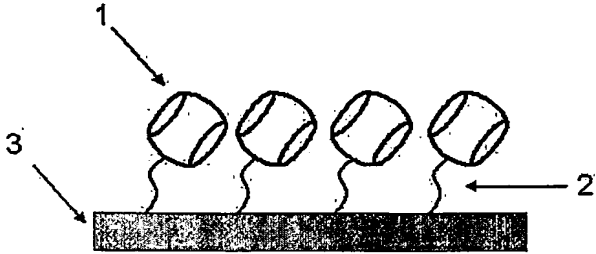
출력 일자: 2004/3/24

【청구항 9】

제1항 내지 제6항에 따른 고체 기판을 포함하는 생체물질 분석용 센서.

【도면】

【도 1】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.